



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 199 06 975 B4** 2004.04.15

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **199 06 975.1**  
(22) Anmeldetag: **19.02.1999**  
(43) Offenlegungstag: **24.08.2000**  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: **15.04.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/517**  
**A61P 25/28**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:  
**LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626  
Andernach, DE; HF Arzneimittelforschung GmbH,  
59368 Werne, DE**

(72) Erfinder:  
**Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf, DE;  
Hoffmann, Hans-Rainer, Dr., 56566 Neuwied, DE;  
Hille, Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE; Opitz,  
Klaus, Prof. Dr.med., 48157 Münster, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:  
**Chem. Abstr. 100:132532 t**

(54) Bezeichnung: **Arzneiform zur Behandlung von Alzheimer'scher Demenz**

(57) Hauptanspruch: Verwendung von Desoxypeganin  
und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureaddi-  
tionssatz von Desoxypeganin für die Behandlung von Alz-  
heimer'scher Demenz.

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung ist auf die Verwendung von Desoxypeganin und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz von Desoxypeganin zur Behandlung von Alzheimer'scher Demenz gerichtet.

[0002] Unter Alzheimer'scher Demenz (Morbus Alzheimer, Senile Demenz vom Alzheimer Typ, SDAT, AD, präsenile Demenz, Alzheimer'sche Krankheit, senile Demenz, primary degenerative dementia, PDD) versteht man die klinische Manifestation einer Störung der am höchsten entwickelten Bereiche des Gehirns. Genauere Beschreibungen sind z. B. bei L. L. Heston et al., Arch. Gen. Psychiatry, (1981) 1085 oder bei R. Terry, R. Katzman: „Senile Dementia of the Alzheimer Type: Defining a Disease“ in The Neurology of Aging, ed.: R. Katzman, Chapter 3, p. 51 nachzulesen.

[0003] Eine exakte Diagnose von Alzheimer'scher Demenz ist nur postmortal durch Autopsie möglich. Für den Fachmann ist aber aufgrund typischer Symptome (zunehmender Verlust intellektueller Fähigkeiten und Gedächtnisverlust im Frühstadium; Verwirrung, Verlust des Orientierungssinns, abnormale Gefühlsstabilität, Depression, Angstzustände, fehlende Motivation, gestörtes Sozialverhalten, Müdigkeit, geschwächte Antriebskraft, Magersucht etc. im fortgeschrittenen Stadium) und bei Abwesenheit von Hinweisen auf andere Ursachen die Alzheimer'sche Demenz mit hoher Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren.

[0004] Die Ursache für Alzheimer'sche Demenz ist auch heute noch nicht bekannt. Folglich existiert keine medikamentöse oder sonstige Therapieform für die ursächliche Behandlung der Alzheimer'schen Demenz.

[0005] Der von Alzheimer'scher Demenz betroffene Patient, besonders aber auch die unmittelbar mit diesem Patienten zusammenlebenden Angehörigen erleben diese Krankheit als starke Belastung wegen ihres unaufhaltbar fortschreitenden Charakters und weil an ihrem Ende unweigerlich der Tod steht.

## Stand der Technik

[0006] Es hat daher viele Strategien gegeben, das Fortschreiten der Alzheimer'schen Demenz zu verlangsamen, d. h. die geistigen (kognitiven) Fähigkeiten zu verbessern. Zu den medikamentösen Strategien zählen die Verabreichung von:

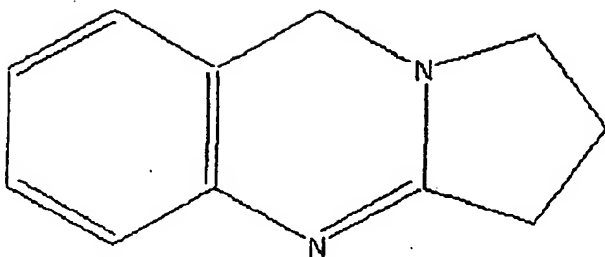
- Psychostimulationen wie Dihydroergotoxin,
- Vasodilatoren wie Papaverin, Isoxuprin, Cycandelat,
- Stimulantien wie Methylphenidat, Pentylentetrazol,
- Substanzen zur Verbesserung der cerebralen Durchblutung wie Naftidofuryl, Pentoxifyllin, Suloctidil, Vincamin,
- Calciumkanalblocker wie Nimodipin,
- Nootrope Substanzen wie Piracetam, Oxiracetam, Rolziracetam, Pramiracetam, Aniracetam, CI-844, CI-933,
- Cholinerge Wirkstoffe wie Arecolin, Physostigmin, RS-86, Bethanecol, BM-5,
- Analoge von ACTH wie ORG 2766,
- Vasopressin, wie DDAVP, DGAVP
- Somatostatin, wie L-363,586
- Serotonin-Wirkstoffe wie Alaproclat, Zimelidin,
- adrenerge Substanzen wie Clonidin,
- Hormone wie Oestradiol

aber auch von Vitaminen, Lecithin, Nicotin, Tacrin und anderen.

## Aufgabenstellung

[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, durch die die Symptome von Patienten mit Alzheimer'scher Demenz verringert werden. Insbesondere sollen die kognitiven Fähigkeiten dieser Patienten verbessert bzw. der fortschreitende Charakter der Abnahme der geistigen Fähigkeiten verlangsamt werden. Die Aufgabe der Erfindung besteht also nicht in einer Behandlung im klassischen Sinne mit der Zielsetzung Heilung, sondern um eine palliative Behandlung der Symptome, um dem Patienten eine weitgehend selbstständige Lebensführung zu ermöglichen und somit den Angehörigen und dem Pflegepersonal die Betreuung des Patienten zu erleichtern.

[0008] Gelöst wird die Aufgabe durch die Verwendung von Desoxypeganin und/oder einem pharmazeutisch annehmbarem Säureadditionssalz von Desoxypeganin für die Behandlung von Alzheimer'scher Demenz.



[0009] Bei Desoxypeganin handelt es sich um ein Alkaloid der Summenformel  $C_{11}H_{12}N_2$  mit obiger Struktur, das in Pflanzen aus der Familie der Zygophyllaceae enthalten ist. Als Säureadditionssalz (Hydrochlorid,  $C_{11}H_{12}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ ) ist es kommerziell erhältlich.

#### Stand der Technik

[0010] Desoxypeganin ist in der ehemaligen Sowjetunion zwar ausführlich untersucht und seine pharmakologischen Wirkungen intensiv erforscht worden, die erfindungsgemäße Verwendung einer desoxypeganin-haltigen Formulierung zur Behandlung von Patienten mit Alzheimer'scher Demenz wurde aber bisher nicht beschrieben.

[0011] Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe, steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin, dem Neostigmin und dem Galanthamin nahe, zeichnet sich jedoch durch besondere spezifische Eigenschaften aus. Desoxypeganin hemmt nämlich nicht nur die Acetylcholinesterase und damit den Abbau von Acetylcholin, sondern auch die Monoaminoxidase und damit den Abbau von Dopamin. Dieser Vorteil wiegt seine auf die Gewichtseinheit bezogene etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung (im Vergleich zu Physostigmin) auf.

[0012] Im Gegensatz zu Neostigmin überwindet Desoxypeganin die Blut-Hirn-Schranke und antagonisiert die cerebralen Wirkungen cholinergischer Gifte.

[0013] Die Gewinnung des Desoxypeganin erfolgt durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch Synthese.

[0014] In der vorliegenden Erfindung werden Arzneiformen eingesetzt, die den Wirkstoff vorzugsweise kontrolliert (retardiert) freisetzen. Besonders bevorzugt sind Arzneiformen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum, z. B. etwa 12, 16, 24, 48 oder 72 Stunden abgeben. Auch implantierte Vorrichtungen, die den Wirkstoff über einen Zeitraum von mehreren Tagen, Wochen oder sogar Monaten abgeben können, sind erfindungsgemäß einsetzbar. Generell sind solche Arzneiformen im Stand der Technik bekannt.

[0015] Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher Formulierung kann oral, transdermal oder anderweitig parenteral (z. B. intracerebraventriculär, intravenös, rektal), soll aber vorzugsweise protahiert erfolgen.

[0016] Bei derartigen Arzneimitteln kann das Desoxypeganin als solches oder in Form pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze vorliegen z. B. als Hydrohalogenid, insbesondere -chlorid oder -bromid, oder als Salz einer anderen pharmazeutisch annehmbaren Säure, z. B. als Citrat, Tartrat, Acetat.

[0017] Diese Arzneiformen enthalten ferner in der Regel Hilfsstoffe, wie Trägerstoffe, Fließverbesserer, Lösungsmittel und Öle, deren Art und Menge je nach Darreichungsform schwankt.

[0018] Im allgemeinen liegt der Gehalt an Wirkstoff im Arzneimittel, berechnet als freies Desoxypeganin, zwischen 0,1 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2 und 15 Gew.-%.

[0019] In einer weiteren Ausführungsform wird das Arzneimittel in Kombination mit einem im Stand der Technik bekannten Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer'schen Demenz eingesetzt.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von Desoxypeganin und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz von Desoxypeganin für die Behandlung von Alzheimer'scher Demenz.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen